

JP00/04203

日本国特許庁

27.06.00

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

4/28

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 6月28日

REC'D 11 AUG 2000

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第181142号

WIPO PCT

出願人
Applicant(s):

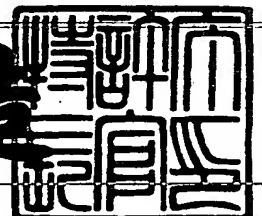
富士写真フイルム株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 7月28日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3058450

【書類名】 特許願

【整理番号】 99205M

【提出日】 平成11年 6月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D235/04

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

 【氏名】 青木 幸三

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

 【氏名】 相川 和広

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

 【氏名】 川上 雅之

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県南足柄市雨坪 3 3 3 3-103

 【氏名】 巖 永哲

【特許出願人】

 【識別番号】 000005201

 【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100096219

【弁理士】

 【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

 【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9800464

【プルーフの要否】 要

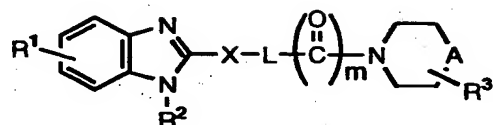
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンズイミダゾール化合物及びこれを含む医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下式 (I) :

【化 1】



【式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示し； R^2 は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し； R^3 は窒素原子とAとを含む環の環上の1又は2個以上の置換基を示し；AはO若しくは CH_2 、又は隣接の炭素原子と二重結合を形成したCHを示し；Lは $C_4 \sim C_8$ のアルキレン基又は $(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2$ (式中、nは1又は2を示す) で表わされるエチレンオキシ連結基を示し；XはO、S、又はメチレン基を示し；mは0又は1を示す]

で表わされるベンズイミダゾール化合物又はその塩。

【請求項 2】 XがO又はSである請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】 mが0である請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその塩。

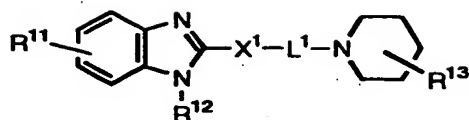
【請求項 4】 R^1 及び R^2 が水素原子である請求項 1 から 3 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】 Lが $C_4 \sim C_8$ のアルキレン基である請求項 1 から 4 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 6】 Lが C_5 又は C_6 のアルキレン基である請求項 1 から 4 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 7】 下式 (II) :

【化 2】



【式中、 R^{11} は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示し； R^{12} は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し； R^{13} は水素原子、アルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノ基、アシル基、シアノ基、カルバモイル基、及びアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれるピペリジン環上の1又は2個以上の置換基を示し； L^1 は $C_4 \sim C_8$ のアルキレン基を示し； X^1 はO、S、又はメチレン基を示す】

で表わされるベンズイミダゾール化合物又はその塩。

【請求項 8】 L^1 が $C_4 \sim C_8$ のアルキレン基である請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】 R^{11} 及び R^{12} が水素原子である請求項 7 又は 8 記載の化合物又はその塩。

【請求項 10】 R^{13} が水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、及びシアノ基からなる群から選ばれる置換基である請求項 7 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 11】 L^1 が C_5 又は C_6 のアルキレン基である請求項 7 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 12】 請求項 1 から請求項 11 のいずれか 1 項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

【請求項 13】 製剤添加剤とともに有効成分である上記化合物又は生理学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の形態の請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 14】 高脂血症の予防及び／又は治療に用いる請求項 12 又は 13 に記載の医薬。

【請求項 15】 動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる請求項 12 又は 13 に記載の医薬。

【請求項 16】 マクロファージの泡沫化抑制剤として用いる請求項 12 又は 13 に

記載の医薬。

【請求項 1 7】 動脈硬化巣縮退剤として用いる請求項12又は13に記載の医薬。

【請求項 1 8】 動脈硬化巣形成阻害剤として用いる請求項12又は13に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬の有効成分として有用なベンゾイミダゾール化合物に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

近年平均寿命の伸びに伴い、動脈硬化症、高血圧症、糖尿病などいわゆる成人病が増加し続けている。特に、高カロリー・高コレステロール食を多くとることによって高脂血症及びこれに起因する動脈硬化症が急増しており、大きな社会問題となってきた。現在、高脂血症及び動脈硬化症の薬物療法としては、対症療法的に血中コレステロールを低下させることが行われているが、動脈硬化巣そのものの縮退が期待できる薬物は現在のところ臨床上使用されていない。動脈硬化症は血管の内膜肥厚と脂質蓄積などの病変を特徴とする疾患であり、最近の生化学的知見からマクロファージの泡沫化が動脈硬化巣の形成の中心的な役割を果たしていることが明らかとなってきた。従って、マクロファージの泡沫化を抑制することによって、動脈硬化症の形成を阻害して動脈硬化を予防し、あるいは動脈硬化巣を縮退させて動脈硬化症を根治できる可能性があるが、従来、このような作用を有する薬剤は知られていない。

【0 0 0 3】

コレステロールの腸管での吸収や代謝に関する酵素、ACATの阻害剤（例えば、Bi . Med. Chem. Lett., Vol.5(2), 167-172 (1995)記載のイミダゾール誘導体）が動物実験において血中コレステロールを低下させ、マクロファージの泡沫化を抑制させることが提唱されているが（例えば、国際公開WO98/54153号記載のピペラジン誘導体）、この化合物はACAT阻害活性を指向しており、マクロファージの泡沫化を必ずしも抑制できるわけではなく、その効果も不十分

である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分として有用な化合物を提供することにある。また、本発明の別の目的は、上記の作用を有し、高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用な化合物を提供することある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、下記の式（I）で示される新規なベンズイミダゾール化合物が、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防及び／又は治療剤や高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用であることを見出した。

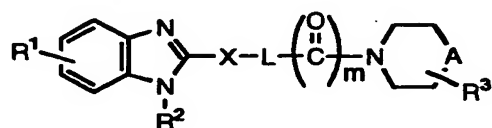
【0006】

本発明の式（I）で表わされる化合物は、ACAT阻害活性とは独立にマクロファージの泡沫化を抑制する作用を有しており、この作用によって動脈効果の予防及び／又は治療に顕著な効果が得られる。ベンズイミダゾール化合物としては、他の用途の医薬品の有効成分として（例えば、国際公開WO95/34304号に記載の化合物）、又は医薬や農薬などの合成中間体として（例えば、Chim. Chronika., Vol.9(3), 239-246(1980)) 知られたものがあるが、実施例で説明するように、従来公知のベンズイミダゾール化合物はマクロファージの泡沫化を全く抑制せず、本発明の化合物の特異的な作用をなんら示唆するものではない。

【0007】

すなわち、本発明より、下記式（I）：

【化3】



【式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ

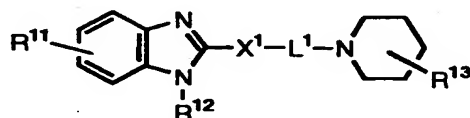
基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示し； R^2 は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し； R^3 は窒素原子とAとを含む環の環上の1又は2個以上の置換基（水素原子を含む）を示し；AはO若しくは CH_2 、又は隣接の炭素原子と二重結合を形成したCHを示し；Lは $C_4 \sim C_8$ のアルキレン基又は $(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2$ （式中、nは1又は2を示す）で表わされるエチレンオキシ連結基を示し；XはO、S、又はメチレン基を示し；mは0又は1を示す]

で表わされるベンズイミダゾール化合物又はその塩が提供される。

【0008】

また、本発明により、下式 (II)：

【化4】



【式中、 R^{11} は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示し； R^{12} は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し； R^{13} は水素原子、アルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノ基、アシル基、シアノ基、カルバモイル基、及びアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれるピペリジン環上の1又は2個以上の置換基を示し； L^1 は $C_4 \sim C_8$ のアルキレン基を示し； X^1 はO、S、又はメチレン基を示す】で表わされるベンズイミダゾール化合物又はその塩が提供される。

【0009】

別の観点からは、上記式 (I) 又は式 (II) で表される化合物又はその塩の製造方法、及び上記式 (I) 又は式 (II) で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が提供される。上記医薬の好ましい態様として、有効成分である上記化合物又は生理学的に許容されるその塩と製剤用添加物とを含む医薬組成物が提供される。本発明の医薬は、例えば、高脂血症の予防及び／又は治療、動脈硬化症の予防及び／又は治療のための医薬として有用である

。また、マクロファージの泡沫化抑制剤、動脈硬化薬縮退剤、動脈硬化薬形成阻害剤としても有用である。

【0010】

別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記式 (I) 又は式 (II) で表される化合物又はその塩の使用、及び高脂血症の予防及び／又は治療方法、並びに動脈硬化症の予防及び／又は治療方法であって、上記式 (I) 又は式 (II) で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

【0011】

【発明の実施の形態】

本明細書において、低級アルキル基又は低級アルキル部分を含む置換基（例えば低級アルコキシ基など）の低級アルキル部分としては直鎖状、分岐状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、例えば、炭素数 1～4 のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基など）を用いることができる。本明細書においてハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

【0012】

本明細書においてアルキル基又はアルキル部分を含む置換基（例えばアルコキシ基、アルカノイル基など）のアルキル部分としては直鎖状、分岐状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、例えば、炭素数 1～8 のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、ブチル基、オクチル基など）、好ましくは炭素数 1～4 のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基）が挙げられる。アリール基又はアリール部分を含む置換基（アリールカルボニル基など）のアリール部分としては、6 から 10 員環の単環性又は 2 環性アリール基が好適であり、より具体的にはフェニル基又はナフチル基などを用いることができる。アルキル基若しくはアルキル部分を有する置換基のアルキル部分、低級アルキル基若しくは低級アルキル部分を有する置換基の低級アルキル部分、又はアリール基は、任意の位置に 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい。2 個以

上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

【0013】

アシル基としてはアルカノイル基、アリアルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリアルスルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、カルバモイル基などが挙げられる。アルカノイル基としては炭素数1～8のアルカノイル基（例えば、アセチル基、ブタノイル基、オクタノイル基など）、好ましくは炭素数1～4のアルカノイル基（例えば、アセチル基、ブタノイル基など）が挙げられる。アリアルカルボニル基としては炭素数6～10のアリアルカルボニル基（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基）が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては炭素数1～8のアルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基など）、好ましくは炭素数1～4のアルキルオキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）が挙げられる。

【0014】

アルキルスルホニル基としては炭素数1～8のアルキルスルホニル基（例えばメタンスルホニル基、ブタンスルホニル基、オクタンスルホニル基など）を挙げることができ、アリアルスルホニル基としては炭素数6～10のアリアルスルホニル基（例えばベンゼンスルホニル、ナフタレンスルホニル基など）を挙げることができる。スルファモイル基としては炭素数0～8のスルファモイル基（例えばスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、オクチルスルファモイル基、ヘキサデシルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基など）、好ましくは炭素数0～4のスルファモイル基（例えばスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基など）が挙げられる。カルバモイル基としては炭素数0～8のカルバモイル基（例えばカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、オクチルカルバモイル基、ヘキサデシルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基など）、好ましくは炭素数0～4のカルバモイル基（例えばメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基など）が挙げらる。上記のアシル基は、任意の位置に1又は2個以上の置換基を有していてもよい。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一で

も異なっているもよい。

【0015】

R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示す。2個以上の置換基を示す場合には、それらは同一でも異なっているもよく、ベンゼン環上の置換位置も特に限定されない。 R^1 が示すハロゲン原子としては、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が挙げられる。 R^1 としては水素原子、メチル基、メトキシ基、又は塩素原子が好ましく、水素原子であることがさらに好ましい。

【0016】

R^2 としては、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルカノイル基が好ましく、水素原子が特に好ましい。 L は連結基を示し、より具体的には炭素数4～8のアルキレン基（例えばブチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、オクタメチレン基など）又は下記式： $(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2$ （式中、 n は1又は2を示す）で表されるエチレンオキシ連結基を示す。これらの連結基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。 L で表される連結基としては、好ましくは炭素数5～8のアルキレン基（ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基など）又は上記エチレンオキシ連結基であり、特に好ましくは炭素数5～6のアルキレン基である。 X としてはO又はSが好ましく、特に好ましいXはSである。 m は0又は1を表し、好ましくは0である。

【0017】

AはO又は CH_2 を示すか、あるいは隣接の炭素原子と二重結合を形成するCHを示す。 R^3 は環構成要素としてA及び窒素原子を含む環の環上に存在する1又は2個以上の置換基（水素原子を含む）を示す。環上に存在する置換基の種類、置換位置、個数は特に限定されない。また、 R^3 が示す複数の置換基が互いに連結して、飽和、部分飽和、又は芳香族の炭化水素環、あるいは1又は2個以上のヘテロ原子（例えば窒素原子、酸素原子、イオウ原子など）を環構成原子として含む飽和、部分飽和、又は芳香族の複素環を形成しているもよい。A及び窒素原

子を含む環の具体的な例としては、ピペリジン環、モルホリン環、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン環、デカヒドロキノリン環、デカヒドロイソキノリン環などが挙げられる。

【0018】

R^3 が示す置換基の好ましい例としては、水素原子、アルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノ基、アシル基、シアノ基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基が挙げられ、これらの基にさらに置換基を有しているもよい。A及び窒素原子を含む環としては、他の環と縮合していないもの（具体的にはピペリジン環、モルホリン環）が好ましく、ピペリジン環が最も好ましい。これらの環は、 R^3 として、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、及びシアノ基からなる群から選ばれた基を1又は2個以上有していることが好ましい。

【0019】

特に好ましいイミダゾール化合物は上記の(II)で表される。 R^{11} 及び R^{12} の好ましい例は前述の R^1 及び R^2 について説明したものとそれぞれ同じである。 R^{13} に定義される基についても上記に説明したものを好適に用いることができる。 L^1 で表されるアルキレン基は直鎖又は分枝鎖のいずれでもよく、例えばブチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、オクタメチレン基などを挙げることができる。好ましくは炭素数5~8のアルキレン基（例えばペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基など）であり、炭素数5~6のアルキレン基が特に好ましい。 X^1 としてはO又はSが好ましく、特に好ましい X^1 はSである。

【0020】

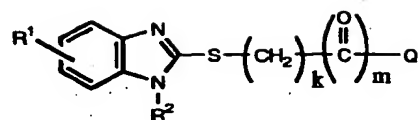
R^{11} としては水素原子、メチル基、メトキシ基、塩素原子が好ましく、水素原子が特に好ましい。 R^{12} としては水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル、又は $C_1 \sim C_4$ のアルカノイル基であり、水素原子が特に好ましい。 R^{13} としてはアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、シアノ基が好ましい。

【0021】

以下に本発明の好ましい化合物を例示するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【 0 0 2 2 】

【化 5】

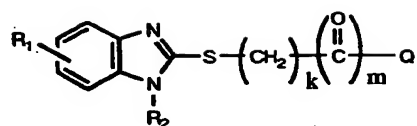


No.	k	R¹	R²	m	Q
1	5	H	H	0	
2	5	H	H	0	
3	5	H	H	0	
4	4	H	H	1	
5	5	H	H	0	
6	5	H	C₃H₇	0	
7	5	H	COC₂H₅	0	
8	5	H	H	0	
9	5	5-CH₃	H	0	
10	6	H	H	0	
11	6	H	H	0	
12	4	H	H	1	
13	5	H	H	0	
14	5	H	H	0	

No.	k	R¹	R²	m	Q
15	5	H	H	0	
16	5	H	H	0	
17	8	H	H	0	
18	5	H	H	0	
19	5	5-OCH₃	H	0	
20	5	5-Cl	H	0	
21	5	H	H	0	
22	5	H	H	0	
23	4	H	H	0	
24	5	H	H	0	
25	5	H	H	0	
26	4	H	H	0	
27	5	H	H	0	

【0 0 2 3】

【化 6】

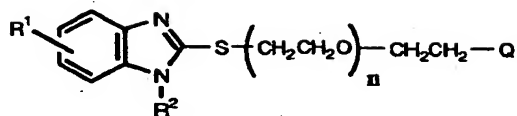






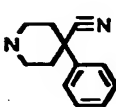
No.	k	R ¹	R ²	m	Q
28	5	H	H	0	
29	5	H	H	0	
30	5	H	H	0	
31	5	H	H	0	
32	8	H	H	0	
33	4	H	H	1	
34	5	H	H	0	
35	5	H	H	0	
36	5	H	H	0	
37	5	H	H	0	
38	5	H	H	0	
39	5	H	H	0	

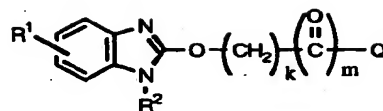
No.	k	R ¹	R ²	m	Q
40	5	H	H	0	
41	5	H	H	0	
42	4	H	H	0	
43	6	H	H	0	
44	8	H	H	0	
45	5	H	H	0	
46	6	H	H	0	
47	4	H	H	0	
48	5	H	H	0	
49	5	H	H	0	

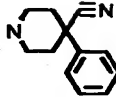
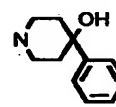
【0024】

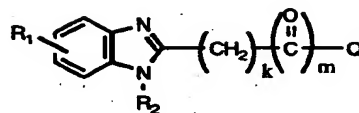
【化 7】

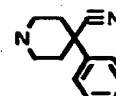
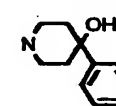


No.	R ¹	R ²	n	Q
50	H	H	1	
51	H	H	2	
52	H	H	1	
53	H	H	2	
54	H	H	1	



No.	k	R ¹	R ²	m	Q
55	5	H	H	0	
56	5	H	H	0	



No.	k	R ¹	R ²	m	Q
57	6	H	H	0	
58	6	H	H	0	

【0025】

上記の式 (I) 及び式 (II) で表される本発明の化合物は酸付加塩を形成する場合があるが、酸付加塩は本発明の範囲に包含される。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、又は磷酸塩などの鉱酸塩の他、p-

トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。また、置換基の種類によっては塩基付加塩を形成する場合もある。さらに、本発明の化合物又はその塩は水和物又は溶媒和物として存在することがある。遊離形態若しくは塩の形態の化合物、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物はいずれも本発明の範囲に包含される。

【0026】

本発明の化合物は置換基の種類によっては 1 又は 2 個以上の不斉炭素を有する場

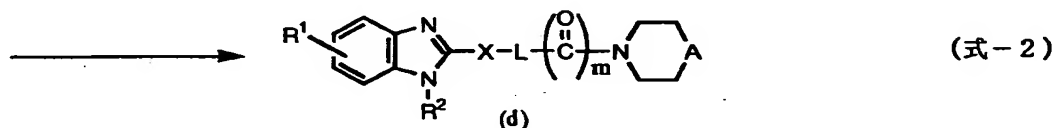
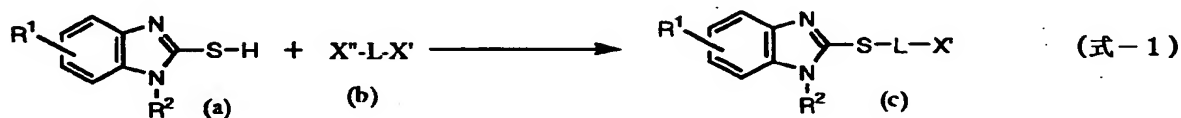
合がある。このような場合、1又は2個以上の不斉炭素に基づく光学異性体、および2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体などの立体異性体が存在することがある。純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

【0027】

本発明の化合物は、例えば、以下のスキームに従って容易に入手可能な原料化合物から当業者に周知の方法により製造できる。これらの方法の具体的方法は本明細書の実施例に詳細に説明されており、以下に述べる一般的な説明と実施例とを参照し、必要に応じてこれらの方法に適宜の改変や修飾を加えることにより、当業者は本発明の化合物を容易に製造することができる（スキーム中の記号は前記と同義である）。

【0028】

【化8】



【0029】

XがSの場合、2-メルカプトベンズイミダゾール誘導体（a）と連結鎖（L）とを有する化合物（b）（塩化物、臭化物、又はヨウ化物などの2官能性ハライド化合物やトシレート、メタンサルホネートなどのサルホネート化合物など、より具体的には、例えばジブロモペンタン、ビス-2-クロロエチルエーテルなど）とを反応させ、片方が2-メルカプトベンズイミダゾール誘導体で交換した化合物（c）を得る。溶媒としてはアルコール類やアセトニトリルなどを使用でき、反応温度は室温から150℃、好ましくは50℃～120℃程度である。また、トリエチルアミンなどの塩基を脱酸剤として用いると反応が容易に進行し、反応温度を下げ、あるいは反応時間を短くすることが可能になることがある。

【0030】

化合物 (b) において片方のみがハライド又はスルホネート (残る官能基は必要に応じて水酸基又はアセテートなどを使用でき、このときの反応条件は前述と同様である) の化合物を反応させ、化合物 (c) において X' をハライド又はスルホネートに変換してもよい。例えば、水酸基からハライド又はスルホネートに変換するにはトシルクロライドや四臭化炭素-トリフェニルホスフィンなどの定法に従って行うことができる。ハライド又はスルホネートである化合物 (c) をキ-化合物として、各種ピペリジン誘導体やモルホリン誘導体を反応させることによって目的とする化合物 (d) を得ることができる。溶媒としてはアルコール類やアセトニトリルなどを使用でき、反応温度は室温から 150℃、好ましくは 50℃~120℃程度である。また、トリエチルアミンなどの塩基を脱酸剤として用いることで反応が容易に進行し、反応温度を下げ、あるいは反応時間を短くすることも可能になる場合がある。

【0031】

また、別法として、ピペリジン誘導体やモルホリン誘導体と連結鎖を有するハライド又はスルホネートである化合物 (b) とを反応させた後に、2-メルカプトベンズイミダゾールを反応させることにより目的の化合物 (d) を合成することもできる。用いる化合物の反応性を考慮して、どちらのルートを経て合成するかを選択を適宜行なうことが可能である。

【0032】

m が 1 である化合物 (アミド結合を有する) は、2-メルカプトベンズイミダゾール (a) と連結鎖を有する ω -ハロカルボン酸又は ω -ハロカルボン酸エステルとを用いて上記と同様に反応させ化合物 (c) において X' がカルボン酸 (又はエステル体: アルコール中で反応させた場合は原料にカルボン酸を用いてもエステル体が生成する場合がある) を得ることができる。この化合物をピペリジン誘導体やモルホリン誘導体と縮合させて、化合物 (d) を得ることができる。エステル体とピペリジン誘導体やモルホリン誘導体とを直接縮合させて合成することも可能であるが、カルボン酸を酸ハライドに変換して反応させるか、カルボジイミドのような脱水縮合剤を用いることが好ましい。m が 1 である化合物 (d)

をボランなどで還元してmが0の化合物を製造することができる。

【0033】

XがOの場合は、ベンズイミダゾールの1位の窒素原子を保護した2-クロロベンズイミダゾールとジオール体の片方の水酸基とを反応させ、残るもう一方の水酸基をスルホネートに変換した後にピペリジン誘導体やモルホリン誘導体を反応させて、最後に保護基を脱離することにより目的とする化合物(d)を得ることができる。Xがメチレンの場合は、o-フェニレンジアミンと ω -ヒドロキシカルボン酸とを、例えば塩酸中で加熱することにより脱水縮合させることによりベンズイミダゾール骨格を合成できる。続いて、残る水酸基をトシルクロライドや四臭化炭素-トリフェニルホスフィンを用いた定法によりスルホネート又はハライドに変換した後に、ピペリジン誘導体やモルホリン誘導体を反応させて目的とする化合物(d)を得ることができる。

【0034】

本発明の化合物は、動脈硬化症における動脈硬化巣の形成に関与するマクロファージの泡沫化を強力に抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分、あるいは血中コレステロールを低下させることによる高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用である。いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、泡沫化したマクロファージが動脈壁に進入すると、それが引き金となって動脈壁の平滑筋の異常増殖を惹起させ、動脈硬化症が発症することが知られている(Schaffner, T. et al., Amer. J. Pathol., p.57-73, 1980; Gerrity, R.G., Amer. J. Pathol., 103, pp.181-190, 1981)

。本発明の医薬は、動脈硬化巣の形成に関与するマクロファージの泡沫化を抑制することにより、動脈硬化巣の形成を直接抑制するとともに、動脈硬化巣の縮退を可能にする。従って、本発明の医薬は、種々の原因で惹起される動脈硬化症や高脂血症の治療及び／又は予防に有用である。

【0035】

本発明の医薬の有効成分としては、上記式(I)で表わされる化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。式(I)で表わされる化合物のうち、式(II)で表わされる

化合物が好適である。上記医薬の投与形態は特に制限されず、経口的又は非経口的に投与することができるが、経口投与が好ましい。本発明の医薬としては、有効成分である上記物質をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である上記物質に対して、必要により製剤用添加物を加えて、当業者に周知な形態の医薬組成物として提供されることが望ましい。

【0036】

経口投与に適する医薬組成物の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤などを挙げることができる。非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、座剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、又は貼付剤などを挙げることができる。製剤用添加物としては、賦形剤、崩壊剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調整剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができ、これらを適宜組み合わせて用いてもよい。

【0037】

例えば、経口投与、経皮投与、又は経粘膜投与に適する医薬組成物の製造には、製剤用添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の賦形剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。また、フロン、ジエチルエーテル、又は圧縮ガス等の噴射剤；ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ポリイソブチレン、ポリブテン等の粘着剤；木綿布又はプラスチックシート等の基布等の製剤用添加物を用いて医薬組成物を製造してもよい。

【0038】

注射又は点滴用に適する医薬組成物の製造には、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶

解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤、無機塩、有機酸、無機塩基、又は有機塩基等のpH調整剤等の製剤用添加物を用いることができる。

【0039】

本発明の医薬の投与量は特に制限されず、投与形態、治療及び／又は予防の目的、患者の年齢、体重、症状等に応じて適宜選択することができる。例えば、静脈内投与の場合には、成人1人あたり有効成分量として10 mg～400 mg／日程度を投与すればよく、経口投与の場合には、成人1人あたり有効成分量として10 mg～800 mg／日程度投与すればよい。好ましい投与量はそれぞれ成人一人あたり有効成分量として10 mg～100 mg／日、10 mg～300 mg／日である。本発明の医薬は1日あたり1回ないし数回に分けて投与してもよく、投与期間も患者の年齢や症状の改善等に応じて任意に定めることができる。

【0040】

【実施例】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例1：5-（ベンズイミダゾイル-2-チオ）ペンチルブロマイドの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール6.0 gと1, 5-ジブロモペンタン60 gとをエタノール50 mlに溶かし、6時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後に酢酸エチル50 mlとヘキサン50 mlでダイジェストし固形物約12 gを得た。このものに水100 mlを加え、水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した油溶物を酢酸エチルで抽出し、水洗後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（クロロホルム）して8.7 gの粗結晶を得た。このものはエタノールより再結晶し目的とする表記化合物7.8 g（収率66%）を得た。

融点 126-127℃

MS(FAB⁺): m/z 300(MH⁺)

【0041】

例2：1-（5-（ベンズイミダゾイル-2-チオ）ペンチル）ピペリジン（化

化合物 1) の合成

5-(ベンズイミダゾイル-2-チオ)ペンチルブロマイド 0.3 g とピペリジン 0.2 g にアセトニトリル 3 ml を加え、5 時間加熱還流した。少量の水を添加したところ結晶が析出した。結晶を濾集し、乾燥して 0.28 g の表記目的物を得た (収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.44(m, 4H), 1.56(m, 6H), 1.73(m, 2H), 2.30(m, 2H), 2.42(m, 4H), 3.28(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.47(br, 2H), 10.4(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 304 (MH⁺)

【0042】

例 2 と同様にして原料を変更することにより、以下の化合物を合成した。但し、反応系から結晶がでない場合は、水を添加して酢酸エチルにて抽出し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去した。その後の処理については各化合物の説明に記した。

【0043】

(化合物 2) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 10) 後、酢酸エチル/ヘキサンより晶析、収率 93%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.48(m, 4H), 1.78(m, 2H), 2.32(t, 2H), 2.43(m, 4H), 3.32(t, 2H), 3.71(m, 4H), 7.19(m, 2H), 7.34(br, 1H), 7.66(br, 1H), 9.95(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 306 (MH⁺)

【0044】

(化合物 3) 含水アセトニトリルより晶析、収率 95%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

0.90(d, 3H), 1.27(t, 2H), 1.41(m, 3H), 1.53(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.74(t, 2H), 1.93(t, 2H), 2.32(t, 2H), 2.95(d, 2H), 3.28(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.48(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 318 (MH⁺)

【0045】

(化合物 5) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) 後、含水アセトニトリルより晶析、収率 75 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.24(t, 3H), 1.49(m, 4H), 1.76-2.02(m, 8H), 2.31(m, 3H), 2.88(brd, 2H), 3.30(t, 2H), 4.12(q, 2H), 7.18(m, 2H), 7.50(br, 2H), 10.05(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 376 (MH⁺)

【0046】

(化合物 8) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 5) 後、含水アセトニトリルより晶析、収率 88 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.4-1.7(m, 6H), 1.76(m, 2H), 1.90(m, 2H), 2.15(m, 2H), 2.33(t, 2H), 2.79(m, 2H), 3.30(t, 2H), 3.71(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.49(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

【0047】

(化合物 10) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) 後、含水アセトニトリルより晶析、収率 88 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

0.90(d, 3H), 1.29(m, 4H), 1.45(m, 4H), 1.64(d, 2H), 1.72(m, 2H), 1.75(m, 3H), 2.30(m, 2H), 2.95(d, 2H), 3.29(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.49(br, 2H), 9.9(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 332 (MH⁺)

【0048】

(化合物 11) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) 後、含水アセトニトリルより晶析、収率 75 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.35(m, 2H), 1.46(m, 4H), 1.77(m, 2H), 2.33(m, 2H), 2.45(m, 4H), 3.32(t, 2H), 3.73(m, 4H), 7.19(m, 2H), 7.50(br, 2H), 9.45(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

【0049】

(化合物 1 3) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 5)、油状物、収率 9 3 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.49(m, 6H), 1.69(m, 8H), 1.92(m, 4H), 2.32(m, 2H), 2.48(m, 1H), 2.66(m, 4H), 3.00(d, 2H), 3.31(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.50(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 386 (MH⁺)

【0 0 5 0】

(化合物 1 4) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 1 0)、油状物、収率 9 1 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

0.85(d, 6H), 1.46(m, 7H), 1.71'(m, 5H), 2.33(dd, 2H), 2.93(d, 2H), 3.28(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.47(br, 2H), 10.7(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 332 (MH⁺)

【0 0 5 1】

(化合物 1 5) 含水アセトニトリルより晶析、収率 7 7 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.32(m, 2H), 1.49(m, 6H), 1.68(m, 5H), 1.93(m, 3H), 2.29(dd, 2H), 2.96(d, 2H), 3.29(t, 2H), 3.68(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.48(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 347 (MH⁺)

【0 0 5 2】

(化合物 1 6) 含水アセトニトリルより晶析、収率 7 5 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.15(d, 6H), 1.49(m, 4H), 1.76(m, 4H), 2.31(dd, 2H), 2.75(d, 2H), 3.33(t, 2H), 3.69(m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.55(br, 2H), 9.6(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 334 (MH⁺)

【0 0 5 3】

(化合物 1 7) 酢酸エチル/ヘキサンより晶析、収率 5 8 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.28(m, 6H), 1.45(m, 4H), 1.75(m, 2H), 2.36(dd, 2H), 2.50(m, 4H), 3.33(t,

2H), 3.76(m, 4H), 7.19(m, 2H), 7.55(m, 2H), 9.8(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 348 (MH⁺)

【0054】

(化合物18) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率85%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.09(m, 2H), 1.27(m, 5H), 1.40(m, 4H), 1.63(m, 4H), 1.79(m, 4H), 2.05(m, 1H), 2.24(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.98(m, 1H), 2.34(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.52(m, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 358 (MH⁺)

【0055】

(化合物21) 含水アセトニトリルより晶析、収率98%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.85(d, 3H), 1.39(m, 2H), 1.54(m, 4H), 1.67(m, 6H), 1.86(m, 1H), 2.33(dd, 2H), 2.94(t, 2H), 3.27(t, 2H), 7.16(m, 2H), 7.47(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 318 (MH⁺)

【0056】

(化合物22) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率81%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.50(m, 4H), 1.59(m, 2H), 1.73(m, 3H), 1.92(m, 1H), 2.09(m, 1H), 2.32(m, 2H), 2.57(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.88(m, 1H), 3.37(t, 2H), 6.91(br, 2H), 7.17(m, 2H), 7.49(br, 2H), 8.2(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 347 (MH⁺)

【0057】

(化合物23) 含水アセトニトリルより晶析、収率69%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.92(d, 3H), 1.31(m, 3H), 1.6-1.8(m, 6H), 1.98(t, 2H), 2.42(t, 2H), 2.96(d, 2H), 3.26(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.50(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 304 (MH⁺)

【0058】

(化合物 2 4) 含水アセトニトリルより晶析、収率 9 1 %

¹H-NMR(CDCI₃): (ppm)

1.08(d, 3H), 1.3-1.6(m, 6H), 1.64(m, 4H), 1.75(m, 2H), 2.18(m, 1H), 2.34(m, 2H), 2.64(m, 1H), 2.85(m, 1H), 3.31(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.50(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 318 (MH⁺)

【0059】

(化合物 2 5) 含水アセトニトリルより晶析、収率 8 7 %

¹H-NMR(CDCI₃): (ppm)

1.2-1.9(m, 19H), 2.2-2.7(m, 5H), 3.28(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.48(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 358 (MH⁺)

【0060】

(化合物 2 6) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 1 0)、油状物、収率 7 2 %

¹H-NMR(CDCI₃): (ppm)

1.68(m, 2H), 1.81(m, 2H), 2.41(t, 2H), 2.47(m, 4H), 3.33(t, 2H), 3.73(m, 4H), 7.20(m, 2H), 7.50(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 292 (MH⁺)

【0061】

(化合物 2 7) 含水アセトニトリルより晶析、収率 9 1 %

¹H-NMR(CDCI₃): (ppm)

1.15(d, 6H), 1.47(m, 4H), 1.75(m, 6H), 2.32(t, 2H), 2.76(d, 2H), 3.32(t, 2H), 3.70(m, 2H), 7.19(m, 2H), 7.50(br, 2H), 9.8(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 332 (MH⁺)

【0062】

(化合物 2 8) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 5)、油状物、収率 8 4 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.25(m, 2H), 1.53(m, 4H), 1.69(m, 4H), 1.88(m, 2H), 2.31(m, 4H), 2.55(m, 1H), 2.80(m, 1H), 3.25(t, 2H), 3.66(m, 1H), 3.80(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.51(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 334 (MH⁺)

【 0 0 6 3 】

(化合物 2 9) 含水アセトニトリルより晶析、収率 9 6 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.3-1.8(m, 10H), 2.25(t, 1H), 2.42(m, 2H), 2.77(m, 1H), 2.97(m, 2H), 3.26(m, 3H), 3.49(m, 1H), 3.72(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.51(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 334 (MH⁺)

【 0 0 6 4 】

(化合物 3 0) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 5)、油状物、収率 6 9 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.45(m, 8H), 1.66(m, 6H), 2.01(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.77(m, 2H), 3.11(m, 1H), 3.19(t, 2H), 3.88(m, 1H), 4.00(m, 1H), 7.19(m, 2H), 7.52(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 348 (MH⁺)

【 0 0 6 5 】

(化合物 3 1) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 5)、油状物、収率 9 8 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.4-1.7(m, 8H), 1.76(m, 4H), 2.33(m, 3H), 2.40(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.86(m, 1H), 7.19(m, 2H), 7.51(br, 2H), 10.1(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

【 0 0 6 6 】

(化合物 3 2) 含水アセトニトリルより晶析、収率 8 9 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

0.92(d, 3H), 1.27(m, 5H), 1.36(m, 3H) 1.53(m, 2H), 1.9-1.9(m, 7H), 1.99(t, 2H), 2.36(dd, 2H), 2.99(d, 2H), 3.32(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.51(br, 2H), 10.2(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 360 (MH⁺)

【 0 0 6 7 】

(化合物 3 6) 含水アセトニトリルより晶析、収率 8 0 %

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.52(m, 2H), 1.6-1.9(m, 4H), 2.53(t, 2H), 2.75(t, 2H), 2.91(t, 2H), 3.33(t, 2H), 3.64(s, 2H), 7.0-7.2(m, 7H), 7.5(br, 1H), 9.8(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 352 (MH⁺)

【 0 0 6 8 】

例 3 : 1 - (5 - (2 - ベンズイミダゾイルチオ) ペンチル) - 4 - シアノ - 4 - フェニルピペリジン (化合物 3 9) の合成

5 - (2 - ベンズイミダゾイルチオ) ペンチルブロマイド 0 . 3 g と 4 - シアノ - 4 - フェニルピペリジン 0 . 2 3 g にアセトニトリル 2 . 5 m l とトリエチルアミン 0 . 1 7 m l を加え、16 時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢エチで抽出し、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧で留去した (0 . 3 5 g) 。シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 1 0) で精製した。含水アセトニトリルより晶析して 0 . 2 9 g の表記目的物を得た (収率 7 6 %) 。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.52(m, 4H), 1.81(m, 2H), 2.10(m, 4H), 2.45(m, 4H), 3.02(m, 2H), 3.35(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.36(m, 4H), 7.49(m, 2H), 7.66(br, 1H), 9.7(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 405 (MH⁺)

【 0 0 6 9 】

例 3 と同様にして原料を変更することにより、以下の化合物を合成した。但し、反応系から結晶がでない場合は、水を添加して酢酸エチルにて抽出し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去した。その後の処理については各化合物の説明に記した。

(化合物 3 7) 含水アセトニトリルで晶析、収率 6 6 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.52(m, 2H), 1.65(m, 2H), 2.48(dd, 2H), 2.59(m, 2H), 2.72(t, 2H), 3.17(m, 2H), 3.34(t, 2H), 6.07(t, 1H), 7.1-7.4(m, 8H), 7.68(br, 1H), 9.6(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 378 (MH⁺)

【0 0 7 0】

(化合物 3 8) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 1 0)、油状物、収率 7 8 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.51(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.80(m, 2H), 2.58(t, 2H), 2.84(m, 2H), 2.90(m, 2H), 3.32(t, 2H), 3.60(s, 2H), 6.73(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.16(m, 2H), 7.42(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 358 (MH⁺)

【0 0 7 1】

(化合物 4 0) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 1 0)、油状物、収率 9 4 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.43(m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.91(s, 3H), 2.11(d, 2H), 2.29(m, 4H), 2.46(dd, 2H), 2.78(m, 2H), 3.30(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.29(m, 5H), 7.59(br, 2H), 10.15(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 422 (MH⁺)

【0 0 7 2】

(化合物 4 1) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 1 0) 後、含水アセトニトリルで晶析、収率 6 8 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

1.50(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.80(m, 4H), 2.26(m, 3H), 2.47(m, 2H), 2.56(m, 2H), 3.33(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.26(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.49(m, 4H), 10.1(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 396 (MH⁺)

【0073】

(化合物42) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率54%

¹H-NMR(CDCI₃): (ppm)

1.73(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.15(m, 4H), 2.52(m, 4H), 3.05(d, 2H), 3.36(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.36(m, 4H), 7.46(m, 3H), 9.7(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 391 (MH⁺)

【0074】

(化合物43) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率72%

¹H-NMR(CDCI₃): (ppm)

1.28(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.77(m, 2H), 2.11(m, 4H), 2.45(m, 4H), 3.17(d, 2H), 3.34(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.36(m, 4H), 7.48(m, 2H), 7.65(br, 1H), 9.6(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 419 (MH⁺)

【0075】

(化合物44) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)後、含水アセトニトリルで晶析、収率52%

¹H-NMR(CDCI₃): (ppm)

1.29(m, 6H), 1.43(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.76(m, 2H), 2.13(m, 4H), 2.48(m, 4H), 3.20(d, 2H), 3.33(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.36(m, 4H), 7.49(m, 2H), 7.67(br, 1H), 9.8(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 447 (MH⁺)

【0076】

(化合物45) 含水アセトニトリルで晶析、収率67%

¹H-NMR(CDCI₃): (ppm)

1.48(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.76(m, 4H), 2.15(dt, 2H), 2.42(m, 4H), 2.86(d, 2H), 3.33(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.41(m, 2H), 7.60(br, 2H),

10.05(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 431 (MH⁺)

【0077】

(化合物46) 酢酸エチルで抽出後酢エチ／ヘキサンで晶析、収率68%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.34(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.76(m, 5H), 2.18(dt, 2H), 2.41(m, 4H), 2.85(d, 2H), 3.32(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.33(m, 2H), 7.49(m, 2H), 7.54(br, 2H), 9.95(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 410 (MH⁺)

【0078】

(化合物47) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、固形物、収率45%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.6-1.9(m, 7H), 2.21(dt, 2H), 2.53(m, 4H), 2.89(d, 2H), 3.33(t, 2H) 7.18(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.35(m, 2H), 7.49(m, 4H), 9.9(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 382 (MH⁺)

【0079】

(化合物48) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、固形物、収率73%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.44(m, 2H), 1.63(m, 4H), 1.76(m, 5H), 2.34(m, 4H), 2.71(d, 2H), 2.75(s, 2H), 3.33(t, 2H), 7.19(m, 4H), 7.28(m, 3H), 7.50(br, 2H), 10.05(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 410 (MH⁺)

【0080】

(化合物49) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率78%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm) 7.27

1.47(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.78(m, 2H), 2.04(m, 4H), 2.42(m, 4H), 2.80(d, 2H), 2.97(s, 3H), 3.32(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.37(m, 4H),

7.50(br, 2H), 10.1(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 410 (MH⁺)

【0081】

例4: 4-(2-ベンズイミダゾリルチオ)吉草酸エチルの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール 11 g と 5-ブロモ吉草酸 14.6 g をエタノール 50 ml に溶かし 24 時間加熱還流した。冷却後水を加え、水酸化ナトリウム水溶液で pH を 8 に調整した。析出した結晶を濾集し含水メタノールで洗浄して表記化合物 16.9 g を得た (収率 83%)。

【0082】

例5: 4-(4-(2-ベンズイミダゾリルチオ)バレロイル)モルホリン (化合物4) の合成

4-(2-ベンズイミダゾリルチオ)吉草酸エチル 0.56 g とモルホリン 0.53 g を 100℃ で 20 時間加熱した。そのままシリカゲルカラムで精製 (メタノール: 塩化メチレン = 1:10) し 0.37 g の表記化合物を固形物として得た (収率 58%)。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.83(m, 4H), 2.40(t, 2H), 3.26(t, 2H), 3.44(t, 2H), 3.66(m, 6H), 7.19(m, 2H), 7.41(br, 1H), 7.64(br, 1H), 10.82(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

【0083】

例6: 4-(5-(1-プロピルベンズイミダゾリル-2-チオ)ペンチル)モルホリン (化合物6) の合成

4-(5-(ベンズイミダゾリル-2-チオ)ペンチル)モルホリン 0.24 g を DMF 1.5 ml に溶かし、炭酸カリウム 0.33 g とヨウ化プロピル 0.16 g を加え、50℃ で 10 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出したのち、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムで精製 (メタノール: 塩化メチレン = 1:10) して 0.23 g の表記化合物を油状物として得た (収率 83%)。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.97(t, 3H), 1.53(m, 4H), 1.84(m, 4H), 2.35(t, 2H), 2.44(m, 4H), 3.40(t, 2H), 3.71(m, 4H), 4.06(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.66(m, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 348 (MH⁺)

【0084】

例7: 4-(5-(1-プロピオニルベンズイミダゾリル-2-チオ)ペンチル)モルホリン(化合物7)の合成

4-(5-(ベンズイミダゾリル-2-チオ)ペンチル)モルホリン 0.24 g をジメチルアセトアミド 1 ml とアセトニトリル 2 ml に溶かし、トリエチルアミン 0.17 ml を加えた後にプロピオニルクロライド 0.08 ml を加え 50℃ で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出したのち、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)して 0.27 g の表記化合物を油状物として得た(収率 93%)。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.36(t, 3H), 1.55(m, 4H), 1.82(m, 2H), 2.37(t, 2H), 2.47(m, 4H), 3.09(q, 2H), 3.34(t, 2H), 3.73(m, 4H), 7.2(m, 2H), 7.65(m, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 362 (MH⁺)

【0085】

例8: 1-(4-ブロモバレロイル)-4-メチルピペリジンの合成

4-メチルピペリジン 1.09 g をアセトニトリル 10 ml に溶かし、4-ブロモ吉草酸クロライド 1.09 g を滴下した。2 時間攪拌した後に水にあげ、酢酸エチルで抽出した。水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧で溶媒を留去して表記化合物 1.07 g を得た(収率 82%)。

【0086】

例9: 1-(4-(2-ベンズイミダゾリルチオ)バレロイル)-4-メチルピペリジン(化合物12)の合成

2-メルカプトベンズイミダゾール 0.15 g と 1-(4-ブロモバレロイル)-4-メチルピペリジン 0.26 g をアセトニトリルに懸濁させ、トリエチルアミン 0.17 ml を加えて 7 時間還流した。水を加え酢酸エチルで抽出した。水

洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（メタノール：塩化メチレン＝1：10）して0.07 gの表記化合物を油状物として得た（収率21%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (ppm)

0.86(d, 3H), 1.00(m, 2H), 1.57(m, 3H), 1.74(m, 4H), 2.30(m, 2H), 2.49(t, 1H), 2.89(t, 1H), 3.18(m, 2H), 3.69(d, 1H), 4.56(d, 1H), 7.08(m, 2H), 7.44(br, 2H), 11.5(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

【0087】

例10：2-（2-（2-クロロエトキシ）エチルチオベンズイミダゾールの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール6.0 gとビス（2-クロロエチル）エーテル23 gをエタノール45 mlに溶かし、トリエチルアミン0.6 mlを加えて15時間還流した。エタノールを減圧で留去した後、酢酸エチル-ヘキサン（1：1）を80 ml添加して析出物を洗った。残渣をメタノール20 mlに溶かし水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した結晶を濾集し、水-メタノール（1：1）で洗ったのち乾燥して、表記化合物6.5 gを得た。

MS(FAB⁺): m/z 257 (MH⁺)

【0088】

例11：2-（2-（2-（2-クロロエトキシ）エトキシ）エチルチオベンズイミダゾールの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール12.0 gとビス（2-クロロエトキシ）エタン60 gをエタノール70 mlに溶かし、トリエチルアミン1.0 mlを加えて15時間還流した。エタノールを減圧で留去した後、酢酸エチル-ヘキサン（1：1）を80 ml添加して析出物を洗った。残渣をメタノール20 mlに溶かし水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧で溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（塩化メチレン）し16 gの表記化合物を固形物として得た。

MS(FAB⁺): m/z 285 (MH⁺)

【0089】

例12: 4-(2-(2-ベンズイミダゾイル-2-チオ)エトキシ)エチル)モルホリン(化合物50)の合成

2-(2-(2-クロロエトキシ)エチルチオベンズイミダゾール0.26gとモルホリン0.19gをアセトニトリル2.5mlに加え、19時間加熱還流した。冷却後、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:塩化メチレン=1:2)で精製して表記化合物を0.23g得た(収率75%)。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

2.60(t, 4H), 2.71(t, 2H), 3.28(t, 2H), 3.67(t, 4H), 3.73(t, 2H) 3.83(t, 2H), 7.21(m, 2H), 7.49(m, 3H)

MS(FAB⁺): m/z 308 (MH⁺)

【0090】

例12と同様にして以下の化合物を合成した

(化合物51) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率70%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

2.50(m, 4H), 2.59(t, 2H), 3.33(t, 2H), 3.68(m, 8H), 3.82(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.52(br, 2H), 11.2(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 352 (MH⁺)

【0091】

(化合物52) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率82%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.83(d, 3H), 1.26(m, 2H), 1.38(m, 1H), 1.63(d, 2H), 2.05(t, 2H), 2.67(t, 2H), 3.08(d, 2H), 3.21(t, 2H), 3.70(t, 2H), 3.78(t, 2H), 7.21(m, 2H), 7.52(br, 2H), 11.7(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

【0092】

(化合物53) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率85%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.88(d, 3H), 1.26(m, 2H), 1.35(m, 1H), 1.60(d, 2H), 2.00(t, 2H), 2.59(t, 2H), 2.97(d, 2H), 3.33(t, 2H), 3.68(t, 2H), 3.78(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.52(br, 2H), 11.8(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 364 (MH⁺)

【0093】

(化合物54) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率81%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.96(m, 4H), 2.60(dt, 2H), 2.84(t, 2H), 3.15(d, 2H), 3.30(t, 2H), 3.78(t, 2H), 3.86(t, 2H), 7.10(m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.24(m, 2H), 7.60(m, 3H), 11.1(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 407 (MH⁺)

【0094】

例13: 1-(5-(ベンズイミダゾイル-2-オキシ)ペンチル)-4-シアノ-4-フェニルピペリジン(化合物55)の合成

例13a: 2-(5-ヒドロキシーペンチルオキシ)-1-イソプロペニルベンズイミダゾールの合成

1, 5-ペンタジオール3.3gとナトリウム0.4gを窒素雰囲気下で、加熱しながら30分攪拌する。ナトリウムが消失後、2-クロロ-1-イソプロペニルベンズイミダゾール2.9gを含む30mlの無水THFを滴下し、8時間環流する。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物2g(収率51%)を得た。

【0095】

例 13b: 2-(5-ブロモペンチルオキシ)-1-イソプロペニルベンズイミダゾールの合成

例 13a で得られた化合物 1.06 g のジクロロメタン 20 ml 溶液に四臭化炭素 1.8 g とトリフェニルホスフィン 1.4 g を加え、1 時間攪拌する。飽和 NaOH 水溶液を加え洗った。減圧下溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、表記化合物 1.2 g（収率 91%）を得た。

【0096】

例 13c: 2-(5-ブロモペンチルオキシ)ベンズイミダゾールの合成

例 13b で得られた化合物 1.2 g を 10 ml の tBuOH に溶解し、KMnO₄ (1.92 g) と 0.1 N の NaOH 50 ml の混合溶液の 30 ml をゆっくり滴下し、1 時間攪拌する。クロロホルムで 3 回抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、表記化合物 0.45 g（収率 43%）を得た。

【0097】

例 13d: 1-(5-(ベンズイミダゾイル-2-オキシ)ペンチル)-4-シアノ-4-フェニルピペリジン（化合物 55）の合成

例 13c で得られた化合物 283 mg と 4-シアノ-4-フェニルピペリジン 223 mg をトリエチルアミン 120 mg 含むアセトニトリル 10 ml 溶媒中、4.5 時間環流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、表記化合物 170 mg を得た（収率 44%）。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.50(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.87(m, 2H), 2.12(m, 4H), 2.48(m, 4H), 3.06(m, 2H), 4.53(t, 2H), 7.07-7.60(m, 9H)

MS(FAB⁻): m/z 387 (M⁻H)

【0098】

例 13 と同じ方法で（化合物 56）を得た（収率 43%）。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.49(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.83(m, 4H), 2.20(m, 2H), 2.48(m, 4H), 2.87(m, 2H), 4.54(t, 2H), 7.12-7.52(m, 9H)

MS(FAB⁺): m/z 380 (MH⁺)

【0099】

例 14: 2-(5-(4-モルホリノ))-5-メチルベンズイミダゾール (化合物 9) の合成

例 14 a: 2-(5-ヒドロキシペンチルチオ) 5-メチルベンズイミダゾールの合成 5-メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール 2.46 g、5-ブロモペンチルアセテート 3.4 g をエタノール 30 ml に溶解し、攪拌下 7 時間加熱環流した。室温まで冷却した後、2 N 水酸化ナトリウム溶液 22.5 ml を加え室温で 1 時間攪拌した後、水にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 95:5) により精製し、薄黄色油状物として表記化合物 3.04 g を得た (収率 81%)。

【0100】

例 14 b: 2-(5-ブロモペンチルチオ) 5-メチルベンズイミダゾールの合成

例 14 a で得た化合物 1.4 g、四臭化炭素 2.8 g をテトラヒドロフラン 15 ml に加えた後、トリフェニルホスフィン 2.2 g を徐々に加えた。これを室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 ~ 2:2) により精製し、黄色結晶として表記化合物 1.18 g を得た (収率 67%)。

【0101】

例 14 c: 2-(5-(4-モルホリノ))-5-メチルベンズイミダゾール (化合物 9) の合成

例 14 b で得た化合物 0.31 g、モルホリン 0.19 g をアセトニトリル 5 ml に加え、攪拌下 8 時間加熱環流した。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩

水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝9：1）により精製し、薄黄色油状物として表記化合物 0.22 g を得た（収率 77.0 %）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (ppm)

1.5-1.52 (m, 4H), 1.74 (q, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.39-2.45 (m, 7H), 3.27 (t, 2H), 3.72 (t, 4H), 6.98 (d, 1H), 7.26 (br, 1H), 7.38 (br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

【0102】

例 15 : 2-（5-（4-モルホリノ））-5-メトキシベンズイミダゾール（化合物 19）の合成

5-メトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾールを出発物質として例 14 と同様の方法により合成した。シリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝9：1）により精製し、無色油状物、収率 82 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (ppm)

1.32-1.52 (m, 4H), 1.76 (q, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.40-2.48 (m, 4H), 3.26 (t, 2H), 3.70 (t, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (br, 1H), 7.38 (br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 335 (MH⁺)

【0103】

例 16 : 2-（5-（4-モルホリノ））5-クロロベンズイミダゾール（化合物 20）の合成

5-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾールを出発物質として例 14 と同様の方法により合成した。シリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝9：1）により精製し、薄黄色油状物、収率 88 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm)

1.32-1.50 (m, 4H), 1.74 (q, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.38-2.45 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.70 (t, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (br, 1H), 7.38 (br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 340 (MH⁺)

【0104】

例 17: 1-(5-(4-ベンズイミダゾリル-2-チオ)バレリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (化合物 33) の合成

1-(5-ベンズイミダゾリル-2-チオ)バレリックアシッド 1.0 g, 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 0.53 g を塩化メチレン 5 ml とピリジン 10 ml の混合溶媒に加え氷浴上で攪拌した。これに WSC 0.92 g を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 150 ml にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=9:1) により精製し、白色結晶として表記化合物 0.9 g を得た (収率 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (ppm)

1.70-2.00 (m, 6H), 2.68 (t, 2H), 2.68-2.73 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 7.06-7.20 (m, 6H), 7.39-7.59 (br, 2H)

MS(FAB^+): m/z 366 (MH^+)

【0105】

例 18: 1-(5-ベンズイミダゾリル-2-チオ)ペンチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (化合物 34) の合成

例 17 で得た化合物 73 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に加え氷浴上で攪拌した。これに 1M ボランテトラヒドロフラン錯体 0.6 ml を加え室温で一晩反応させた後、4N 塩酸ジオキサン溶液 1 ml を加え 1 時間加熱環流した。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3.5:1) により精製し、無色油状物として表記化合物 8 mg を得た (収率 12%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (ppm)

1.38-1.50 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.15-3.24 (m, 4H), 3.30 (t, 2H), 6.47-6.58 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.48 (br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 351 (MH⁺)

【0106】

例17と同様にして(化合物35)を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

1.87 (m, 4H), 2.66(br, 2H), 3.31(t, 2H), 3.95(br, 2H), 4.29(t, 2H), 6.91(m, 2H), 7.10(m, 2H), 7.21(m, 2H), 7.51(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 368 (MH⁺)

【0107】

例19: 2-(6-(1-(4-ヒドロキシ-4-フェニル)ピペリジノ)ヘブチル)-1H-ベンズイミダゾールの合成

例19a: 2-(6-ヒドロキシヘブチル)-1H-ベンズイミダゾールの合成
6-ヒドロキシヘブタン酸メチル3.28gとフェニレンジアミン2.16gを濃塩酸10mlと水20mlの混合溶媒に溶解し、攪拌下24時間加熱環流した。室温まで冷却した後1N水酸化ナトリウム溶液約100mlと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とでpHを8に調整した。これを酢酸エチル150mlで3回抽出し飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製し、薄褐色固体として表記化合物3.03gを得た(収率70%)。

【0108】

例19b: 2-(6-ブロモヘブチル)-1H-ベンズイミダゾールの合成

例19aで得た化合物2.18g、四臭化炭素4.97g、トリフェニルフォスフィン3.93gをテトラヒドロフラン30mlに加え、室温で1晩反応させた。反応後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)により精製し、薄黄色固体として表記化合物2.10gを得た(収率75%)。

【0109】

例19c: 2-(6-(1-(4-ヒドロキシ-4-フェニル)ピペリジノ)ヘブチル)-1H-ベンズイミダゾールの合成

例 19b で得た化合物 0.28 g と 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン 0.21 g をアセトニトリル 2.5 ml に加え、攪拌下 8 時間加熱環流した。室温まで冷却した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml に注ぎ、酢酸エチル 50 ml で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝9：1→5：1）により精製し、白色結晶として表記化合物 0.24 g を得た（収率 64%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): (ppm)

1.30-1.55(m, 4H), 1.70-1.85(m, 4H), 2.07-2.20(m, 2H), 2.30-2.55(m, 4H), 2.70-2.95(m, 6H), 7.10-7.40(m, 5H), 7.42-7.58 (m, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 378 (MH⁺)

【0110】

例 20：2-（6-（1-（4-シアノ-4-フェニル）ピペリジノ）ヘプチル）-1H-ベンズイミダゾール（化合物 57）の合成

【0111】

例 19b で得た化合物と 4-シアノ-4-フェニル）ピペリジンとから（19）と同様の方法で合成した。シリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝9：1）により精製し、酢酸エチル／ヘキサンより晶析、収率 54%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (ppm)

1.30-1.55(m, 6H), 1.90(q, 2H), 2.06-2.15(m, 4H), 2.34-2.49(m, 4H), 2.90-3.04(m, 4H), 7.17-7.24(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 7.45-7.60(m, 4H)

MS(FAB⁺): m/z 387 (MH⁺)

【0112】

試験例 1

本発明の化合物について動脈硬化症の引き金となっているマクロファージの泡沫化抑制効果を検討した。

（1）マウス腹腔マクロファージを用いた *in vitro* 試験

15 週齢の雌 ICR マウス（日本 SLC 製）の頸部を切断して放血したのち、腹腔内にハンクス緩衝液（日本製薬）を注入した。腹部をもんだ後に、これを速や

かに回収し、1000回転で5分間遠心することにより腹腔マクロファージを集めた。次いで、集めたマクロファージをGIT培地（和光純薬工業製）に懸濁し、24穴マイクロプレートに播種した。37℃、5%CO₂条件下で2時間培養したのち、培地をダルベッコ変法イーグルMEM培地（日本製薬製）に変換した。さらに37℃、5%CO₂条件下で16時間培養したのち、下記の添加を行った。

【0113】

1) 被験化合物・・・DMSO（和光純薬工業製）に溶解したもの

2) リポソーム

PC/PS/DCP/CHOL=50/50/10/75 (nmol)

PC；フォスファチジルコリン（フナコシ製）

PS；フォスファチジルセリン（フナコシ製）

DCP；ジセチルフوسفेट（フナコシ製）

CHOL；コレステロール（シグマ製）

37℃、5%CO₂条件下で更に16時間培養したのち、クロロホルムとメタノールで脂質画分を抽出した。抽出した脂質画分をイソプロピルアルコールで溶解し、酵素発光法を用いて生成したコレステロールエステル（CE）を定量した。コレステロールエステルの生成率は、薬物を添加しない対照を100%としたときの比率で算出した。

【0114】

化合物	投与量	CE生成率 (%)
(1)	5 μ M	22
(2)	5 μ M	18
(3)	5 μ M	8.2
(4)	5 μ M	16
(5)	5 μ M	21
(6)	5 μ M	27
(7)	5 μ M	22
(8)	5 μ M	23

(9)	5 μ M	2 1
(10)	5 μ M	1 2
(11)	5 μ M	1 2
(12)	5 μ M	2 4
(13)	5 μ M	1 2
(14)	5 μ M	2 2
(15)	5 μ M	2 3
(16)	5 μ M	1 2
(17)	5 μ M	2 3
(18)	5 μ M	2 2
(19)	5 μ M	2 4
(20)	5 μ M	2 5
(21)	5 μ M	1 4
(22)	5 μ M	1 9
(23)	5 μ M	1 2
(24)	5 μ M	1 8
(25)	5 μ M	1 4
(26)	5 μ M	2 3
(27)	5 μ M	1 5
(28)	5 μ M	4. 2
(29)	5 μ M	1 8
(30)	5 μ M	1 9
(31)	5 μ M	2 1
(32)	5 μ M	1 8
(33)	5 μ M	1 8
(34)	5 μ M	2 1
(35)	5 μ M	2 2
(36)	5 μ M	1 8
(37)	5 μ M	2 0

(3 8)	5 μ M	1 8
(3 9)	5 μ M	4. 1
(4 0)	5 μ M	8. 2
(4 1)	5 μ M	4. 2
(4 2)	5 μ M	1 8
(4 3)	5 μ M	1 6
(4 4)	5 μ M	7. 5
(4 5)	5 μ M	2 3
(4 6)	5 μ M	1 8
(4 7)	5 μ M	1 5
(4 8)	5 μ M	2 1
(4 9)	5 μ M	2 2
(5 0)	5 μ M	4. 6
(5 1)	5 μ M	2 3
(5 2)	5 μ M	1 0
(5 3)	5 μ M	2 2
(5 4)	5 μ M	2 1
(5 5)	5 μ M	2 1
(5 6)	5 μ M	1 8
(5 7)	5 μ M	2 2
(5 8)	5 μ M	2 0

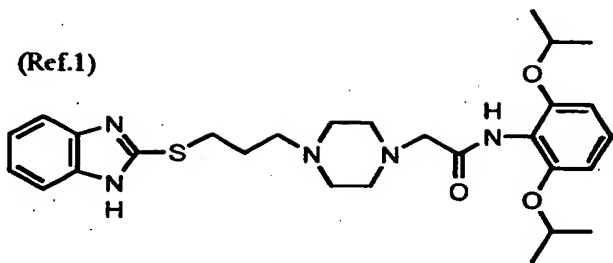
(R e f. 1)	5 μ M	9 5
(R e f. 2)	5 μ M	9 8
(R e f. 3)	5 μ M	7 8
(R e f. 4)	5 μ M	8 9

(R e f. 5)	5 μ M	1 0 2
------------	-----------	-------

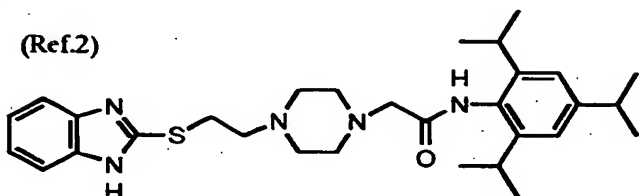
【0 1 1 5】

【化 9】

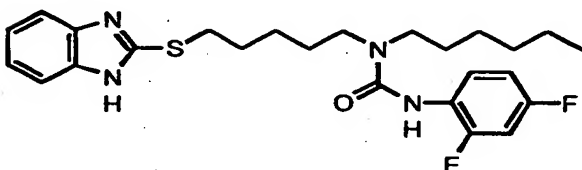
(Ref.1)



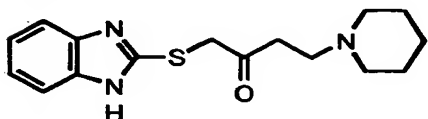
(Ref.2)



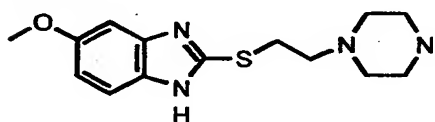
(Ref.3)



(Ref.4)



(Ref.5)



【0116】

(Ref. 1) 国際公開WO9854153号記載の化合物 (9)

(Ref. 2) 国際公開WO9854163号の化合物 (49)

(Ref. 3) Bio. Med. Chem. Lett., Vol.5(2), 167-172 (1995)記載の化合物
(3)

(Ref. 4) Chim. Chronika., Vol9(3), 239-246 (1980)記載の合成中間体

(Ref. 5) WO9534304号明細書記載の化合物 (7)

【0117】

これらの結果から、本発明の化合物がマクロファージに作用してコレステロールエステルの生成率を顕著に抑制していることが明らかである（数値は小さいほど抑制が大きく、100%は抑制せずを意味する）。一方、比較のために用いた公知のベンズイミダゾール誘導体（Ref. 1）、（Ref. 2）、及び（Ref. 3）は、本発明の化合物に類似したベンズイミダゾール構造を有しているものの、マクロファージに対してほとんど抑制効果を示さなかった。また、他の医薬品として記載されている化合物（Ref. 5）や合成中間体として記載されている（Ref. 4）は、構造的に類似のベンゾイミダゾール誘導体であるものの、マクロファージに対して全く抑制効果を示さなかった。

【0118】

【発明の効果】

本発明のベンズイミダゾール誘導体はマクロファージの泡沫化を抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防及び／又は治療剤や高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用である。また、ハロゲン化銀感光材料の添加剤として、あるいは液晶の製造などにおいても有用である。

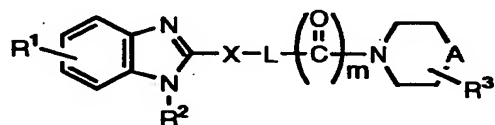
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

【解決手段】 式(I) : $[R^1$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基を示し ; R^2 は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し ; R^3 は環上の置換基を示し ; AはO若しくは CH_2 、又は隣接の炭素原子と二重結合を形成したCHを示し ; Lは $C_4 \sim C_8$ のアルキレン基又は $(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2$ (nは1又は2を示す) で表わされるエチレンオキシ連結基を示し ; XはO、S、又はメチレン基を示し ; mは0又は1を示す] で表わされるベンズイミダゾール化合物又はその塩。

【化1】



【効果】 マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分として有用である。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005201]

1. 変更年月日 1990年 8月14日
[変更理由] 新規登録
住 所 神奈川県南足柄市中沼210番地
氏 名 富士写真フイルム株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)